

中药预防老年髋部周围骨折围手术期 DVT 发生的临床研究^{*}

王宝辉¹ 杜龙龙² 王鹏飞¹ 鲁超¹ 付亚辉¹ 杨娜¹
刘娜¹ 郭浩¹ 孙银娣¹ 袁普卫² 张堃^{1**}

(1. 西安交通大学医学院附属红会医院, 陕西 西安 710054; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000)

摘要:目的 研究西安市红会医院院内制剂“抗凝一号方”对于老年髋部骨折术后患者下肢深静脉血栓(DVT)预防的作用机制及安全性。方法 选取老年髋部骨折并拟行手术治疗的患者500例,按随机数字表法分成治疗组和对照组,各组250例。围手术期对照组予以低分子肝素钙进行预防,治疗组予以抗凝一号方进行预防。通过观察分析术前及术后两组患者血常规(HGB、PLT)、凝血指标(APTT、PT、D-二聚体)、炎症指标(CRP)、大腿周径差、DVT发生率、近端DVT发生率、术后引流量等指标改变情况,评价两组治疗措施的疗效差异,并进行安全性评估。结果 两组患者HGB、PLT、凝血指标(APTT、PT、D-二聚体)、患者炎症指标(CRP水平)、大腿周径差、术前及术后DVT发生率及近端DVT发生率、术后引流量情况进行组内、组间对比,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组12例患者术后髋部周围皮肤出现明显瘀斑,治疗组未出现术后明显皮肤瘀斑。结论 老年髋部骨折患者围手术期使用抗凝一号方可改善术后患者血液高凝、高黏滞状态,降低DVT发生率,同时能显著缓解肢体肿胀程度,具备较高的安全性。

关键词: 中药; 预防; 老年髋部骨折; 围手术期; 深静脉血栓

中图分类号: R21 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340(2021)06-0106-06

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2021.06.022

老年髋部骨折治疗周期长,长时间卧床容易合并多种骨折并发症,是一类严重影响患者生活质量甚至危及生命的疾病^[1-2]。静脉血栓栓塞症是髋部骨折术后的第2大并发症^[3],其发病率高达40%~70%^[4-5]。髋部骨折患者下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)多发生于围手术期及未抗凝阶段^[6-7],其致死性肺栓塞的发生率为0.66%~7.5%^[8]。临床对于DVT的预防方式多种多样,主要包括物理预防与药物预防。而普通肝素出血风险较大,还需要监测凝血酶原时间,使用极为不便。低分子肝素相对较为安全,但仍有出血性不良事件报道。因此,我院从2015年开始进行中医药物预防老年髋部骨折围手术期DVT的临床观察,取得了一定效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取西安市红会医院自2015年1月—2019年6月之间收治的符合纳入标准的500例老年髋部骨折(包括股骨粗隆间骨折或股骨颈骨折)并拟行手术治疗的患者,按随机数字表法分成治疗组例和对照组250例。

1.2 病例纳入标准 ①年龄 ≥ 65 岁者;②髋部骨折患者(包括粗隆间骨折、股骨颈骨折),拟接受手术治疗;③自愿参与本次研究并签署知情同意书者。

病例排除准则:①陈旧性骨折(受伤至手术时间超过4周)者;②合并重大内科疾患而不能耐受手术者;③依从性不良的患者;④患者拒绝参与本次研究。

* 基金项目:陕西省中医药管理局资助项目(15-LCD57);陕西省科技厅重点项目(2017ZDXM-SF-009)

** 通讯作者:张堃,主任医师。E-mail:282022870@qq.com

本研究得到本单位伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.3 方法 对两组患者入院当天开始分别进行抗凝,对照组单独应用低分子肝素钙进行预防,治疗组单独采用抗凝一号方进行预防。其余同步进行的物理措施(气压疗法、踝泵运动)两组无差异,抗凝至术后 7 d(术前 1 d 停用抗凝药物,术后 24 小时开始继续抗凝)。通过观察分析术前 1 d 及术后 1、3、5、7 d 两组患者 HGB、PLT、APTT、PT、D-二聚体、CRP、大腿周径差、DVT 发生率、近端 DVT 发生率、术后引流量等指标情况,评价两组治疗措施的疗效差异,并进行安全性评估,观察入组患者有无出现出血性不良事件。低分子肝素钙(商品名速碧林,葛兰素史克公司生产,批准文号:H20080480),0.4 mL 皮下注射,每天一次;抗凝一

号方(黄芪 30 g,当归 15 g,桂枝 15 g,川芎 10 g,桃仁 10 g,红花 10 g,地龙粉 5 g,水蛭粉 5 g,三七 6 g)制备为免煎颗粒,每天早晚各一袋。

1.4 统计学方法 运用 SPSS statistics 19.0 统计学软件对相关资料进行解析,计量资料使用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同时计量资料比较使用 t 检验分析,计数资料比较使用 χ^2 检验。若 $P < 0.05$,则显示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 对比两组患者一般资料,与对照组比较,治疗组患者的粗隆间骨折占比较高,手术方式内固定明显多于对照组($P < 0.05$,表 2)。两组患者在性别、体质量指数、合并内科疾病率、吸烟率、手术时间、受伤至手术时间等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1、表 2)。

表 1 患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(<i>n</i>)		BMI(kg·m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	合并内科疾病(<i>n</i>)	手术时间(分, $\bar{x} \pm s$)
			男	女			
治疗组	500	65.1±7.6	114	136	24.1±1.8	182	62.3±28.7
对照组	500	68.7±10.7	128	122	23.7±2.0	207	72.6±19.4
检验统计量	—	3.771	0.585		0.297	0.414	0.144
<i>P</i> 值	—	0.120	0.391		0.612	0.588	0.321

表 2 患者其他资料比较(*n*)

组别	<i>n</i>	手术方式	切复内固定术	关节置换术	骨折类型	粗隆间骨折	股骨颈骨折	受伤至手术时间	小于 48 h	48~72 h	大于 72 h
治疗组	500	—	119	131	—	143	107	—	27	142	81
对照组	500	—	192	58	—	92	158	—	45	119	86
检验统计量	—	9.53	—	—	8.47	—	—	0.102	—	—	—
<i>P</i> 值	—	0.03	—	—	0.04	—	—	0.611	—	—	—

2.2 DVT 发生情况 治疗组患者发生 DVT 共 55 例(22.0%),对照组患者发生 DVT 共 51 例(20.4%)。(按照《中国骨科创伤患者围手术期静脉血栓栓塞症预防的专家共识》^[9]认为:腓静脉或其近侧部位为下肢近端);所有近端 DVT 患者均接受下腔静脉滤器置入治疗,所有患者无死亡和严重出血性不良事件发生。两组患者 DVT 发生率进行比较后显示差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 两组患者 HGB 与 PLT 两组患者术后 1 d 与术前、术后 5 d 与术后 1 d、术后 7 d 与术后 5 d 进行血小板计数组内对比,均表现出逐渐升高的

趋势,并于术后 7 d 达到血小板计数最大值水平,差异均具有明显统计学意义($P < 0.01$);术后 7 d 血小板计数组间对比,治疗组小于对照组,具有统计学差异($P < 0.05$)。但两组患者 HGB 无明显差异。见表 3、表 4。

2.4 两组患者凝血指标(APTT、PT、D-二聚体) 两组患者 PT、APTT 术后 5 d 同术后 1 d、术后 7 d 与术后 5 d 进行组内比较,均呈逐渐升高走势,差异有统计学意义($P < 0.05$),且基本处在正常参考值范围内。两组患者术后 1 d 血浆 D-二聚体含量与术前相比较,有显著增高,因此差异具有统计学

意义($P<0.01$)。术后 5 d 与术后 1 d、术后 7 d 与术后 3 d,D-二聚体含量均呈逐渐下降的趋势,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);两组患者 D-二聚体含量术后 5 d 及术后 7 d 组间进行多重比较,治疗组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 5、表 6、表 7。

表 3 两组术前、术后 HGB 比较($\bar{x}\pm s,g\cdot L^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
治疗组	250	98.40±6.17	82.17±7.74	86.69±6.60	91.40±7.95	97.08±6.68
对照组	250	90.01±8.92	79.05±9.38	84.20±7.84	87.12±6.09	91.92±5.13
<i>t</i> 值	—	1.402	1.417	1.038	4.014	7.019
<i>P</i> 值	—	0.903	0.146	0.420	0.244	0.052

表 4 两组术前、术后 PLT 比较($\bar{x}\pm s,\times 10^9g\cdot L^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
治疗组	250	1.13±0.28	1.38±0.14	1.71±0.20	1.98±0.55	2.18±0.68
对照组	250	1.26±0.23	1.45±0.19	1.34±0.34	2.22±0.49	2.92±0.73
<i>t</i> 值	—	1.372	-1.417	1.680	-3.199	-8.959
<i>P</i> 值	—	0.886	0.716	0.220	0.184	0.027

表 5 两组术前、术后 APTT 比较($\bar{x}\pm s,Sg\cdot L^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
治疗组	250	32.06±3.17	29.17±2.98	32.19±2.60	35.10±2.95	37.08±2.68
对照组	250	33.11±2.92	28.99±2.77	31.20±3.84	35.12±3.09	36.03±3.13
<i>t</i> 值	—	-0.315	0.417	0.982	-0.114	2.571
<i>P</i> 值	—	0.711	0.546	0.220	0.754	0.020

表 6 两组术前、术后 PT 比较($\bar{x}\pm s,Sg\cdot L^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
治疗组	250	10.79±1.07	10.01±0.74	11.45±1.06	12.73±0.90	13.68±0.81
对照组	250	10.46±0.92	10.38±0.94	11.02±0.84	11.92±0.88	12.22±1.13
<i>t</i> 值	—	0.402	-0.317	0.238	2.034	2.429
<i>P</i> 值	—	0.503	0.346	0.720	0.154	0.032

表 7 两组术前、术后 D-二聚体比较($\bar{x}\pm s,\mu g\cdot Lg^{-1}\cdot L^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
治疗组	250	6.12±0.97	7.45±1.24	4.12±1.60	2.40±7.95	2.08±0.18
对照组	250	5.91±1.22	7.94±1.18	4.40±1.85	3.12±6.09	2.42±0.13
<i>t</i> 值	—	1.112	-1.067	-1.822	-6.014	-7.144
<i>P</i> 值	—	0.803	0.216	0.420	0.014	0.010

2.5 两组患者 CRP 两组患者 CRP 水平术后 5 d 同术后 1 d、术后 7 d 同术后5 d进行组内对比,均表现出逐渐下降的走势,提示两种治疗方式均能在一定程度上抑制术后炎症反应的发生;术后 5 d、7 d 进行 CRP 组间对比,治疗组均低于对照组($P<0.05$)。见表 8。

表 8 两组术前、术后 CRP 比较($\text{mg} \cdot \text{Lg}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
中药组	250	37.22 ± 3.11	42.55 ± 2.74	33.45 ± 2.06	16.21 ± 1.90	9.68 ± 1.23
对照组	250	34.51 ± 3.52	41.38 ± 2.94	31.12 ± 2.81	21.92 ± 1.98	13.22 ± 1.01
<i>t</i> 值	—	0.162	0.211	1.008	−5.444	−8.469
<i>P</i> 值	—	0.630	0.460	0.230	0.037	0.012

2.6 大腿周径差 两组患者大腿周径差术后 1 d 与术前、术后 5 d 与术后 1 d 进行组内对比,术后第 5 d 达高峰值。两组患者大腿周径差术后 7 d 与术后 5 d 组内对比,均呈逐渐下降趋势,同时术后 7 d 进行组间对比($P < 0.01$)。见表 9。

表 9 两组术前、术后大腿周径差比较($\bar{x} \pm s, \text{cmg} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	n	术前 1 d	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
治疗组	250	0.676 ± 0.131	1.220 ± 0.174	1.350 ± 0.26	1.951 ± 0.30	1.08 ± 0.23
对照组	250	0.551 ± 0.200	1.388 ± 0.191	1.412 ± 0.11	2.102 ± 0.28	1.22 ± 0.31
<i>t</i> 值	—	0.622	−0.321	−1.748	−2.064	−3.116
<i>P</i> 值	—	0.598	0.340	0.210	0.207	0.010

2.7 术后 24 小时引流量 两组术后引流量进行组间对比,治疗组少于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 10。

表 10 两组术后 24 小时引流量比较($\bar{x} \pm s, \text{mL} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	<i>n</i>	术后引流量
治疗组	250	280.11 ± 27.55
对照组	250	310.24 ± 34.10
<i>t</i> 值	—	−12.11
<i>P</i> 值	—	0.01

2.8 出血性不良事件 对照组 12 例患者术后腰部出现瘀斑,停止用药瘀斑逐渐消失,治疗组未出现术后瘀斑;所有患者未出现严重出血性不良事件。

3 讨论

3.1 老年髌部骨折术后 DVT 发生率 老年髌部骨折患者 DVT 发病率可达 40% ~ 70%,即使常规进行预防性抗凝治疗,其发生率仍达 25% ~ 30%^[10]。这与我们之前的研究结果相符合^[11]。DVT 的确诊主要依赖于相关的辅助检查,临床上有无 DVT 症状对诊断并没有显著意义^[12]。双下肢静脉造影是公认的 DVT 最佳诊断方式,但造影

剂有碘过敏风险,为有创性操作,费用较高。彩色多普勒超声具有无创性、性价比高及可反复等优点,被公认是检查 DVT 的有效检查方式^[13],本研究以 B 超检查阳性为诊断标准。

3.2 中医药对老年髌部骨折围手术期 DVT 的预防作用 中医药对深静脉血栓的预防作用在动物实验中已经取得一定的效果^[14-15]。治疗组的预防作用表现在与对照组对比,其围手术期 DVT 发生率无明显差异,但其在某些血流动力学指标上优于对照组,且术后未出现髌部周围皮肤明显瘀斑。术后 7 d 血小板计数组间对比,治疗组小于对照组,表明中药抗凝在抑制术后血小板应激性增生及血小板聚集,可有效改善血液高黏滞水平。

其次术后 7 d PT、APTT 组间对比,治疗组时间长于对照组,具有统计学差异($P < 0.05$),提示治疗组能通过抑制内外源凝血途径,明显延长患者术后 PT、APTT。D-二聚体作为判断机体内是否存在血液高凝状态以及纤溶系统激活强度的指标,但其对 DVT 的诊断价值有限^[16]。两组 D-二聚体含量术后 5 d 及术后 7 d 组间比较,治疗组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明治疗组能更好的抑制活化的血栓形成及纤维溶解

活动亢进,从而明显改善血液高凝水平。

中药在减轻机体术后炎症反应方面也有一定优势,可能是活血化瘀增加局部血流使得炎性产物清除加快而产生作用。两组患者 CRP 水平术后 5 d、7 d 进行组间对比,治疗组均低于对照组 ($P < 0.05$),说明治疗组更能有效减轻炎症反应。

在术后肢体肿胀缓解方面:两组患者大腿周径差术后 7 d 与术后 5 d 组内对比,均呈逐渐下降趋势,同时术后 7 d 进行组间对比 ($P < 0.01$),提示治疗组利用其活血利水消肿,减轻患肢术后肿胀方面优于对照组。

在伤口引流量方面,两组患者术后引流量进行组间对比,治疗组明显少于对照组,说明中药在活血的同时能起到止血的效果,较对照组能更好的减少术后出血量,增大安全性。

方中黄芪为君药,具有补气健脾、利尿消肿的作用,为补中益气之要药,补益且不恋邪。先取其补气之用,老年髋部骨折患者往往合并有气虚,创伤及骨折本身亦会伤及正气,而脾胃之气又为后天之本,补气即能生血,与当归合用主治创伤及手术后血虚证。骨折术后患肢大多肿胀,因其气血不通,瘀滞而成,本方再取其消肿之功,其既能补脾益气,又能利水消肿,标本兼治,又为治疗气虚水肿之要药。后取其健脾统血之能,创伤及骨折术后往往皮下瘀血严重,多为离经之血,脾气健运则气血运行正常。同时研究表明黄芪可保护血管内皮功能,减轻组织水肿的功效^[17]。当归甘温质润,为补血之圣药,与黄芪配伍,气血同补,又可活血,补血不留瘀。药理研究表明当归有抗炎、抗血小板聚集、镇痛等作用^[18],与它的功效相符。桂枝温通经脉,助阳化气,可散血中之寒凝,又可宣导活血药物增强化瘀止痛之效。川芎有活血行气、化瘀止痛之功,为“血中之气药”,可通达气血,多与桃仁红花配伍增强其活血之功效。水蛭则为血肉有情之品,苦咸入血,可破血通经、逐瘀消癥。水蛭中的水蛭素可抑制凝血酶的形成^[19]。地龙性走窜,善于通行经络止痛。三七则可化瘀止血,活血定痛,亦具有补虚强壮作用,入肝经血分,尤适用于创伤、术后患者,善止血又能化瘀生新,止血

不留瘀,化瘀不伤正。三七的主要成分为三七总皂苷,具有明显的抗血小板聚集作用^[20],这与治疗目的一致。以上诸药共用,则可补养气血,行气活血,温阳通经,利水消肿,对老年创伤术后患者具有 DVT 预防良好的作用。

中医药预防血栓在老年髋部骨折围手术期对血栓发生的预防作用较之低分子肝素钙无显著差别,且其在血流动力学指标等方面有一定优势,但其药物作用机制尚有待于进一步探索研究。

参考文献

- [1] 孙健平,张堃,王鹏飞,等. 骨折患者近端深静脉血栓形成临床特征及危险因素[J]. 中华创伤杂志,2019,35(7):625-630.
- [2] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第3版)[J]. 中华普通外科杂志,2017,32(9):807-812.
- [3] McLaughlin MA, Omsz GM, Magaziner J, et al. Preoperative status and risk of complications in patients with hip fracture[J]. J Gen Intern Med, 2006,21(3):219-225.
- [4] Adam SS, McDuffie JR, Lachiewicz PF, et al. Comparative effectiveness of new oral anticoagulants and standard thromboprophylaxis in patients having total hip or knee replacement: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(4):275-284.
- [5] 韩爽,庄岩. 中国西北地区不同年龄段下肢骨折患者围手术期深静脉血栓形成发生率及 D-二聚体的比较研究[J]. 中华创伤骨科杂志 2018,20(6):510-514.
- [6] Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B. Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty[J]. Clin Orthop Relat Res, 1991, (273):125-130.
- [7] 雷英,刘艳丽,李阳,等. 髋部骨折并发下肢深静脉血栓形成危险因素分析[J]. 中华创伤杂志,2019,35(9):817-822.
- [8] Dahl OE, Caprini JA, Colwell CJ, et al. Fatal vascular outcomes following major orthopedic surgery[J]. Thromb Haemost, 2005, 93(5):860-866.
- [9] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 中国骨科创伤患者围手术期静脉血栓栓塞症预防的专家共识[J]. 中华创伤骨科杂志,2012,14(6):461-463.
- [10] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 创伤骨科患者深静脉血栓形成筛查与治疗的专家共识[J]. 中华创伤骨科杂志,2013,15(12):1013-1017.

- [11] 付亚辉,王鹏飞,王宝辉,等.老年髌部骨折患者围手术期深静脉血栓形成的发生规律及血浆 D-二聚体的变化特点[J].中华创伤骨科杂志,2016,18(8):668-672.
- [12] 邱贵兴,戴魁戎,杨庆铭,等.预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议—深静脉血栓形成预防座谈会纪要[J].中华骨科杂志,2005,25(10):636-640.
- [13] Froehlich JA, Dorfman GS, Cronan JJ, et al. Compression ultrasonography for the detection of deep venous thrombosis in patients who have a fracture of the hip. A prospective study[J]. J Bone Joint Surg Am, 1989, 71(2):249-256.
- [14] 郭珈宜,范仪铭,李峰,等.不同剂量活血灵方对骨折后深静脉血栓的预防作用[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5377-5380.
- [15] 郭珈宜,李峰,范仪铭,等.复方活血灵预防骨折后深静脉血栓的抗炎与抗氧化机制[J].中华实验外科杂志,2018,35(11):2017-2019.
- [16] 王宝辉,王鹏飞,付亚辉,等.踝关节周围骨折患者深静脉血栓形成的发病及静脉血栓形成危险度评分和 D-二聚体的诊断价值[J].中华创伤骨科杂志,2015,17(12):1029-1034.
- [17] 袁普卫,杨威,康武林,等.名老中医李堪印运用黄芪的临证思路[J].辽宁中医杂志,2016,43(3):491-493.
- [18] 杨延泽,邓毅,杨秀娟,等.当归不同配伍对急性血瘀大鼠血液流变学、凝血功能及心、肺病理影响[J].中药药理与临床,2018,34(6):125-129.
- [19] 薛军花,李青春.活血逐瘀汤用于普外科手术患者下肢深静脉血栓的治疗及对凝血功能、血浆 D-D 和蛋白 S 水平的影响[J].四川中医,2018,36(12):143-145.
- [20] 宋山峰,韩文朝,王晓冰,等.三七活血止血作用临床应用研究进展[J].中医临床研究,2016,8(31):147-148.

(收稿日期:2019-12-30 编辑:巩振东)